DER EINFLUSS VON CALCIUM AUF DIE ANTINOZIZEPTIVE WIRKUNG VON MORPHIN BEI RATTEN UND KANINCHEN

Volker Geiger

1971

AUS DEM MAX-PLANCK-INSTITUT FÜR PSYCHIATRIE (DEUTSCHE FORSCHUNGSANSTALT FÜR PSYCHIATRIE)
MÜNCHEN

DER EINFLUSS VON CALCIUM AUF DIE ANTINOZIZEPTIVE WIRKUNG VON MORPHIN BEI RATTEN UND KANINCHEN

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten
Medizin
verfaßt und einer
Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximillians-Universität zu München

vorgelegt von

Volker G e i g e r

aus Augsburg

München 1971

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät

der Universität M ü n c h e n

1. Berichterstatter: Prof. Dr. Albert Herz

2. Berichterstatter: Prof. Dr. Manfred Kiese

Dekan : Prof. Dr. Wolfgang Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5.10.1971

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Für meine Eltern

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Herz,
der mir bei fachlichen Schwierigkeiten bereit-
willig zur Seite stand.

Frau I. Niedner und Frau S. Zieglgänsberger möchte
ich für ihre Hilfsbereitschaft danken.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546018_0084

A. EINLEITUNG

Der Mechanismus der analgetischen Wirkung des Morphins ist noch immer weitgehend ungeklärt. Die Beobachtung, daß Morphin die Freisetzung von Acetylcholin nicht nur am Darm (PATON 1957; SCHAUMANN 1957) sondern auch im Zentralnervensystem hemmt (BELESTIN und Polak 1965; RANDIĆ und PADJEN 1967; SHIKIMI und Mitarb. 1967) ist Grundlage der Hypothese, derzufolge der Morphinwirkung eine Hemmung der Freisetzung von Acetylcholin zugrundeliegt. Vor wenigen Jahren berichteten KAKUNAGA und Mitarb. (1966), daß Calcium die antinozizeptive Wirkung von Morphin bei Mäusen abzuschwächen vermag. Eine Reihe von Befunden zeigt, daß Calcium an neuromuskulären Synapsen wie auch an anderen cholinergen Synapsen für die Freisetzung von Acetylcholin erforderlich ist - so z.B. an autonomen Ganglien und im Zentralnervensystem (Zusammenfassung der Befunde siehe SIMPSON 1968). Der Nachweis eines Calcium-Morphin-Antagonismus war daher auch theoretisch bedeutungsvoll. Da die obigen Befunde von KAKUNAGA und Mitarb. ausschließlich an Mäusen erhoben waren, schien es von Interesse, zu prüfen in wieweit ein derartiger Antagonismus auch bei anderen Tierspezies und unter Verwendung von anderen Versuchsanordnungen beobachtet werden kann.

B. METHODIK

I. Ratten

1) Nozizeptive Reaktion

Als Versuchsanordnung zur Auslösung nozizeptiver Reaktionen diente eine Modifikation der von CARROLL und LIM (1960) und HOFFMEISTER (1968) angegebenen Methode der elektrischen Reizung der Schwanzwurzel. Die Versuchstiere waren männlichen Geschlechts und wogen zwischen 180 und 240 g. Sie wurden zu den jeweiligen Messungen in ein ihrer Körpergröße anpaßbares Kuststoffbehältnis gebracht, in dem sie sich nur noch begrenzt bewegen konnten. Der Schwanz hing durch eine Aussparung an der Frontplatte des Käfigs heraus.

Gereizt wurde mit einem Gerät, das auch bei wechselnden Außenwiderständen die vorgegebene Stromstärke konstant hielt ("constant current"). An die Schwanzwurzel wurde eine bipolare Reizelektrode in Gestalt einer länglichen Klammer angelegt, die dort, wo sie dem Schwanz der Ratte auflag, einen Filzbelag hatte. Dieser Belag wurde zur Herstellung von guter Leitfähigkeit mit Kochsalzlösung feucht gehalten. Gereizt wurde jeweils 2 Sekunden lang mit Rechteckimpulsen von 50 Hz. Die Stromstärke wurde langsam bis zum Auftreten der verschiedenen getesteten Reaktionen erhöht (maximal 2000 uA). Bei Erhöhung der Reizstärke stellte sich als erste nozizeptive Reaktion meist eine Extension der hinteren Extremitäten und eine Dorsalflexion des Schwanzes ein. Diese motorische Abwehrreaktion (MA) war deutlicher erkennbar, wenn mit der Hand ein

leichter Zug auf den Schwanz ausgeübt wurde. Bei Erhöhung der Stromstärke stellte sich als nächste Reaktion ein Schreien oder Piepsen während der elektrischen Reizung ein. Diese Vokalisation (V) erfolgte besonders bei der Schwellenmessung an unbehandelten Tieren oft gleichzeitig mit der motorischen Abwehrreaktion. Erhöhte man die Stromstärke noch weiter, so hielt die Vokalisation der Tiere über die Reizung hinaus an. Diese nozizeptive Reaktion wird als Nachschrei (VN) bezeichnet.

Die Bestimmung der Schwellenwerte ging wie folgt vor sich: Im Abstand von je 5 Minuten wurden 4 Messungen durchgeführt, wobei durch allmähliche Erhöhung der Stromstärke alle drei Reaktionen ausgelöst wurden; die erste Messung wurde nicht gewertet, aus den verbleibenden drei Bestimmungen wurde der Mittelwert errechnet. Nach Verabreichung der Pharmaka wurde in Abständen von 10 bis 30 Minuten die Schmerzschwelle während 3-4 Stunden erneut bestimmt.

2) Applikation der Substanzen

Die Substanzen wurden intraventrikulär gegeben.
Hierzu wurde den Tieren in den rechten Seitenventrikel unter Pentobarbitalnarkose eine Kanüle chronisch implantiert.
Die Schädelkalotte wurde umschrieben freigelegt, mit einem Bohrer 1 mm posterior und 2 mm lateral vom Bregma durchbohrt, die Kanüle eingedrückt, dabei die Dura durchstoßen. Die Befestigung erfolgte mit Zahnzement. Nach oben wurde die Kanüle mit flüssigem,

in der Luft erstarrendem Kautschuk abgedichtet. Durch ihn konnte im Versuch direkt mit der Injektionskanüle eingegangen und die Lösung appliziert werden. Nach dem frühestens eine Woche später vorgenommenen Versuch wurden die Tiere getötet und der richtige Sitz der Kanüle makroskopisch mit Hilfe von zuvor injizierter Methylenblaulösung geprüft. Bei Applikation von 2 verschiedenen Substanzen wurden jeweils 25 ul, bei Applikation einer Substanz 50 ul Flüssigkeitsmenge verabfolgt.

II. Kaninchen

1) Nozizeptive Reaktion

Der Verlauf der antinozizeptiven Wirkung und deren Beeinflussung durch Calcium wurden mit Hilfe des Kieferöffnungsreflexes und der Leckreaktion verfolgt (siehe HOFFMEISTER 1962; HERZ und Mitarb. 1970).

Für die Versuche wurden Kaninchen beiderlei Geschlechts mit einem Gewicht zwischen 2 und 3 kg verwendet. In die Pulpa der oberen Schneidezähne wurde von der Außenseite her je ein Loch von etwa 1 mm Durchmesser bebohrt. Der eigentliche Versuch schloß sich frühestens eine Stunde nach der Bohrung an, meist fand er jedoch erst am folgenden Tag statt. Vor der Applikation der Substanzen wurden in Anlehnung an HOFFMEISTER (1968) die Schwellen für die Auslösung der beiden nozizeptiven Reaktionen bestimmt. Dies geschah durch mehrmalige, im Abstand von mehreren Minuten vorgenommene Messungen der zu ihrer Auslösung nötigen Ströme. Dabei wurde für

den Kieferöffnungsreflex, bestehend aus einem Senken und Heben des Unterkiefers, eine Reizfrequenz von 0.5 Hz verwendet; für die Auslösung der Leckreaktion wurde eine Frequenz von 2.5 Hz angewandt. Diese Reaktion besteht aus Hervorstrecken der Zunge und Ablecken der Schnauze. Oft sind Kaubewegungen damit verbunden. Als Reizgerät diente ein DISA Universalstimulator Typ 13 G0 4, der die Stromstärke bei Veränderung des Außenwiderstandes konstant hielt. Als Stromform dienten Rechteckimpulse von 10 msec Dauer. Übermittelt wurden den Tieren diese Impulse mit den Polen einer zangenförmigen Reizelektrode, die in die vorgebohrten Löcher der Schneidezähne geklemmt war. Nach einem Versuch mit Morphin wurden die Kaninchen frühestens eine Woche danach einem erneuten Morphinversuch unterzogen. Durch diese Zeitspanne wurde eine Gewöhnung der Tiere an diese Substanz ausgeschlossen (von CUBE und Mitarb. 1970).
Nach Verabreichung der Pharmaka wurde in Abständen von 5 bis 20 Minuten die Schmerzschwelle während 3 Stunden erneut bestimmt.

2)Applikation der Substanzen

a) Infusionsversuche

$CaCl_2$ wurde mit einer Geschwindigkeit von 0.05 mmol/kg/min infundiert, wobei 1 mmol Ca^{++} in 4 ml physiologischer Kochsalzlösung enthalten war ($CaCl_2$ x $2H_2O$, Mol. Gew. 147, MERCK, Darmstadt, gelöst in steriler und pyrogenfreier physiologischer Kochsalzlösung). In Kontrollversuchen wurde eine entsprechende Menge physiologischer Kochsalzlösung infundiert. Mit Ausnahme der Vorversuche, in denen $CaCl_2$ und NaCl auf ihre alleinige Wirkung getestet wurden, wurden 60 min nach Beginn der Infusion 5 mg Morphin-HCl/kg (Gewicht bezogen

auf die Base) in die Glutealmuskulatur (i.m.) oder unter die Bauchhaut (s.c.) gegeben. 30 Minuten nach der Morphinapplikation wurde die Infusion von Calcium-, bzw. NaCl-Lösung beendet.

b) Intraventrikuläre Applikation

Ähnlich der Methode von FELDBERG und SHERWOOD (1953) wurde in den rechten Seitenventrikel eine Kanüle chronisch in Pentobarbitalnarkos implantiert. Dazu wurde die freigelegte Schädelkalotte mit einem hochtourigen Zahnbohrer 2.5 mm posterior und 3 mm lateral vom Bregma durchbohrt, die Dura durchstoßen, die Kanüle eingesetzt und mit Zahnzement befestigt. Frühestens 8 Tage nach der Implantation wurden die Substanzen appliziert.
40 ug Morphin bzw. 10 umol Calcium wurden jeweils in 0.1 ml physiologischer Kochsalzlösung in die Ventrikelkanüle injiziert. Anschließend wurden zur Spülung noch 0.1 ml Kochsalzlösung gegeben. Nach 2-4 Versuchen wurden die Tiere mit Urethan getötet und der Sitz der Kanüle makroskopisch nachgeprüft.

C. ERGEBNISSE

I. Ratten

Bei der Auswertung der Rattenversuche wurde nur die Vokalisation berücksichtigt. Die beiden anderen Schmerzreaktionen waren entweder schwer objektivierbar (motorische Abwehreaktion) oder zeigten von

Tier zu Tier große Unterschiede in der Auslösbarkeit (Vokalisation nach dem Reiz). Zuerst wurde die für die intraventrikuläre Applikation geeignetste Calciumdosis ermittelt. Während des Versuches mit 2.5 umol Ca^{++} kam von 9 Ratten ein Tier ad exitum, ein weiteres Tier kam in einen moribunden Zustand. Diese Dosis führte zu einer sehr deutlichen Reizschwellenerhöhung (Abb. 2). Die eigentlichen Versuche wurden daher mit einer niedrigeren Calciumdosis (1.25 umol) vorgenommen (Abb. 1). Als Morphindosis wurden durchwegs 10 ug intraventrikulär verabreicht. Calcium wurde entweder 30 Minuten (Abb. 1) oder 60 Minuten (Abb.2) nach Morphin intraventrikulär appliziert.

bb. 1 Abbildung 1 zeigt, daß Calcium, 30 Minuten nach Morphin appliziert, die antinozizeptive Wirkung von Morphin signifikant abschwächt. (Signifikanz der Differenz der Mittelwerte für 10 und 30 Minuten nach Ca^{++} $P = < 0.001$, für 50 Minuten $P = < 0.01$). Die Abbildung 1 zeigt auch, daß Kochsalzlösung, anstelle der Ca^{++}-Injektion verabfolgt, keine Wirkung hat. Verabreicht man Calcium 60 Minuten nach Morphin, so kommt es ebenfalls zu einer signifikanten Ab-

Abb. 2 schwächung der antinozizeptiven Wirkung von Morphin (Abb. 2). (Signifikanz der Differenz der Mittelwerte für 10 Minuten nach Ca^{++} $P = < 0.001$, für 20 bis 40 Minuten nach Ca^{++} $P = < 0.01$). Als Kontrollwerte wurden hier die Versuche verwendet, in denen allein Morphin appliziert wurde. In Abbildung 2 ist außerdem noch ein Versuch dargestellt, in dem Morphin und Calcium gleichzeitig intraventrikulär verabfolgt wurden. Hier konnte eine gewisse Tendenz zum langsameren Anstieg der antinozizeptiven Morphinwirkung festgestellt werden; eine Signifikanz konnte allerdings nicht beobachtet werden. Ungeachtet dessen, ob den Tieren Morphin und Calcium gleich-

zeitig oder in zeitlichem Abstand intraventrikulär appliziert worden war, kam es zu einer weitgehenden Aufhebung der durch Morphin ausgelösten Katalepsie und Verhaltensdämpfung; an ihre Stelle trat eine Steigerung der motorischen Erregbarkeit. Wurden die Tiere leicht berührt, so führten sie sehr weite Sprünge aus, was ihrem Normalverhalten nicht entsprach. Sobald jedoch die Ca^{++}-Wirkung nachließ, stellte sich wieder Dämpfung und Katalepsie ein. Die Übererregbarkeit stand in auffälligem Gegensatz zur Muskelschwäche, die sich kurz nach der Ca^{++}-Injektion ebenfalls einstellte. Mit dieser Schwäche stand vielleicht auch in Zusammenhang, daß die Laute, die die Tiere bei elektrischer Reizung von sich gaben (Vokalisation), sehr leise waren.

II. Kaninchen

Es wurden zwei verschiedene Versuchsanordnungen gewählt.

a) Intravenöse Ca^{++}-Infusion bei Tieren, die Morphin i.m. injiziert erhielten,

b) Intraventrikuläre Applikation von Ca^{++} und Morphin.

Bei der Auswertung der Versuche wurde nur die Leckreaktion berücksichtigt.

a) Infusionsversuche

Das Ziel der i.v. Calciuminfusion war, einen möglichst hohen Calciumspiegel bei einer möglichst geringen Veränderung der Reizschwelle zu erreichen. Dies wurde verwirklicht mittels Infusion von 0.05 mmol/kg/Min. Ca^{++}. Abbildung 3 zeigt die Veränderung der

. 3

Reizschwelle nach einer Calciuminfusion von 60 und 90 Minuten. Für alle weiteren Versuche wurde die Infusion von 90 Minuten beibehalten. Aus der Abbildung 3 geht hervor, daß Calcium keinen antagonistischen, sondern eher einen verstärkenden Effekt auf die antinozizeptive Morphinwirkung ausübt. Diese Tendenz zur Wirkungsverstärkung überdauerte das Ende der Calciuminfusion.
Bei den Versuchen, in denen nach Calcium noch Morphin appliziert wurde, kamen von 15 Tieren während des Versuchs drei ad exitum. Darunter befanden sich orientierende Versuche, bei denen Morphin subcutan injiziert wurde. Die Todesursache dürfte zentrale Atemlähmung gewesen sein.

b) Versuche mit intraventrikulärer Applikation

Als brauchbare Calciumdosis zur intraventrikulären Verabreichung erwiesen sich 10 umol. Diese Dosis bewirkte nur eine geringe
4 Veränderung der Reizschwelle (Abb. 4). Wurde diese Ca^{++}-Dosis 60 Minuten nach 40 ug Morphin (beides i.ventr.) verabfolgt, so kam es gegenüber alleiniger Morphin-Gabe zu einer signifikanten Verstärkung der Morphinwirkung.

In den Versuchen an Kaninchen war, im Gegensatz zu den Versuchen an Ratten, keine vergleichbare "erregende" Wirkung des Calciums erkennbar. Vielmehr war deutliche Sedierung, verbunden mit starker Atemdepression, schon bei alleiniger Calciumapplikation ausgeprägt; zusätzliche Morphingabe verstärkte die Sedierung und die Atemdepression.

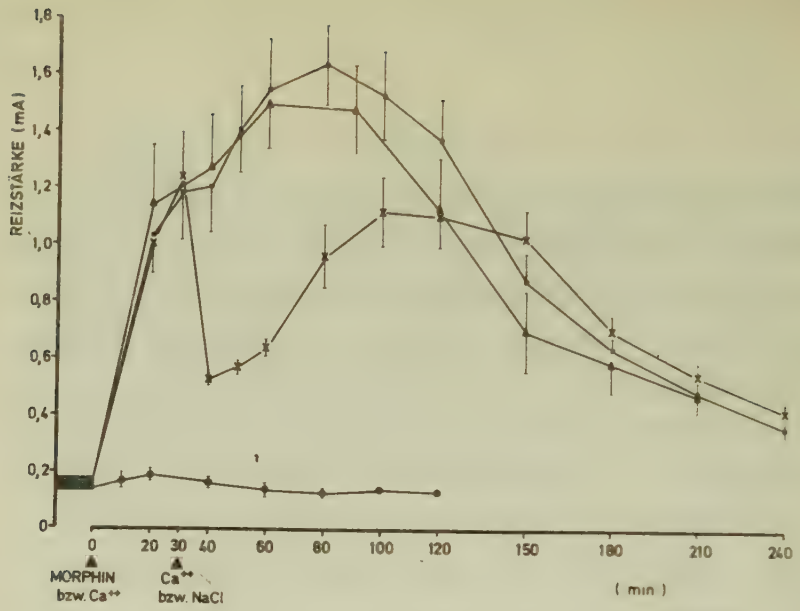

Abb. 1 Reizschwelle für die Auslösung der Vokalisation während elektrischer Stimulation der Schwanzwurzel an Ratten. Applikation von Ca^{++} 30 Minuten nach Morphin.

▲——▲ 10 ug Morphin (11)

■——■ 10 ug Morphin, 30 Minuten später Kochsalzlösung (9)

✕——✕ 10 ug Morphin, 30 Minuten später 1,25 umol Ca^{++} (20)

●——● 1,25 umol Ca^{++} (6)

Alle Substanzen wurden i.ventr. verabfolgt.

Mittelwerte (Zahl der Tiere in Klammern) und Standardabweichung des Mittelwertes (Standard Error). Werte vor Injektion: Mittelwerte aus je 3 Bestimmungen je Tier.

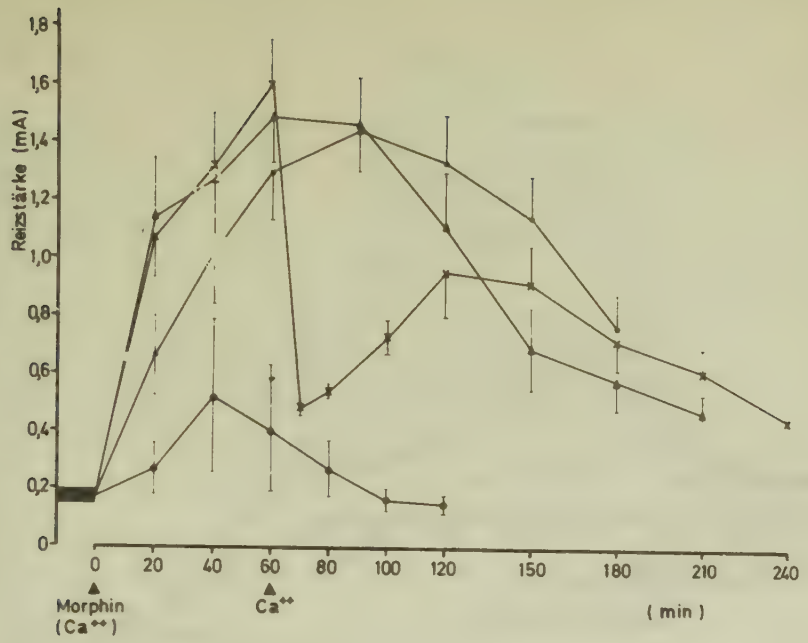

Abb. 2 Reizschwelle für die Auslösung der Vokalisation während elektrischer Stimulation der Schwanzwurzel an Ratten. Applik von Ca^{++} entweder gleichzeitig mit Morphin oder 60 Minuten nach Morphin.

▲——▲ 10 ug Morphin (11) gleiche Versuche wie in Abb. 1

■——■ 10 ug Morphin + 1,25 umol Ca^{++} (12)

×——× 10 ug Morphin, 60 Minuten später 1,25 umol Ca^{++} (7)

●—— ● 2.5 umol Ca^{++} (7)

Alle Substanzen wurden i.ventr. verabfolgt.

Mittelwerte (Zahl der Tiere in Klammern) und Standardabweichu des Mittelwertes (Standard Error). Werte vor Injektion: Mittelwerte aus je drei Bestimmungen je Tier.

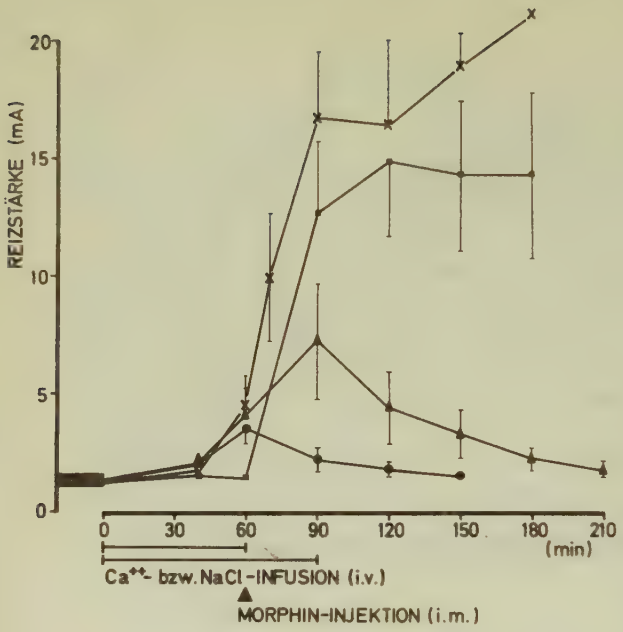

Abb. 3 Reizschwelle für die Auslösung der Leckreaktion nach elektrischer Reizung der Zahnpulpa der oberen Schneidezähne am Kaninchen. Ca^{++} wurde 60 oder 90 Minuten lang infundiert, Morphin 60 Minuten nach Beginn der Ca^{++}-, bzw. NaCl-Infusion i.m. injiziert.

■——■ 5 mg/kg Morphin i.m. 60 Minuten nach Infusion von physiologischer Kochsalzlösung (0.2 ml/min); Dauer der Infusion: 90 Minuten (5)

X— X 5 mg/kg Morphin i.m. 60 Minuten nach Infusion von Ca^{++} (0.05 mmol/kg/min); Dauer der Infusion: 90 Minuten (5)

▲——▲ Infusion von Ca^{++} (0,05 mmol/kg/min); Dauer der Infusion: 90 Minuten (6)

●——● Infusion von Ca^{++} (0.05 mmol/kg/min); Dauer der Infusion: 60 Minuten (6)

Mittelwerte (Zahl der Tiere in Klammern) und Standardabweichung der Mittelwerte (Standard Error); Werte vor Injektion: Mittelwerte aus je 5 Bestimmungen je Tier.

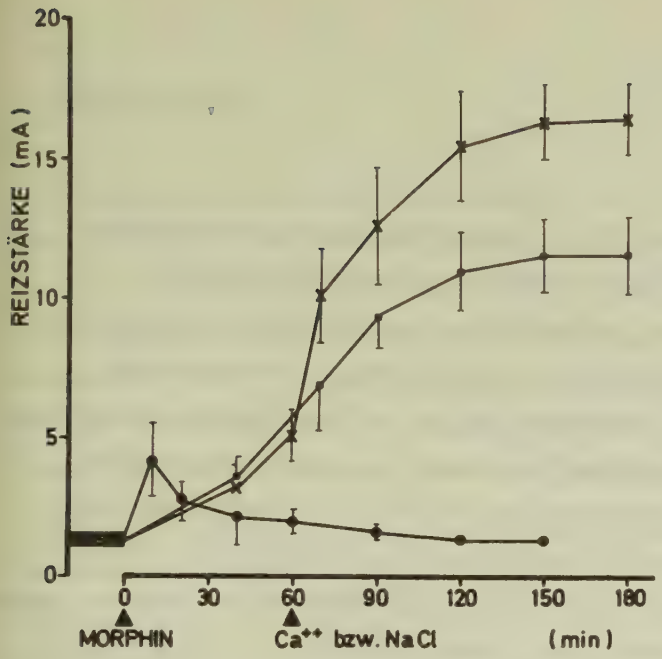

Abb. 4 Reizschwelle zur Auslösung der Leckreaktion nach elektrischer Reizung der Zahnpulpa der oberen Schneidezähne am Kaninchen.

■——■ 40 ug Morphin; 60 Minuten später 0.1 ml physiologische Kochsalzlösung (10)

X—— X 40 ug Morphin; 60 Minuten später 10 umol Ca^{++} (10)

●——● 10 umol Ca^{++} (7)

Alle Substanzen wurden i.ventr. verabfolgt. Mittelwerte (Zahl der Tiere in Klammern) und Standardabweichung der Mittelwerte (Standard Error). Werte vor Injektion: Mittelwerte aus je 5 Bestimmungen je Tier.

D. DISKUSSION

In den Versuchen an Ratten war bei Verwendung des Vokalisationstests eine eindeutige Abschwächung der Morphinwirkung durch Calcium nachweisbar. Am Kaninchen konnte eine solche Wirkung nicht beobachtet werden. Es erhebt sich die Frage, in wieweit der an Ratten deutliche Antagonismus mit der bei diesen Spezies offenkundigen "erregbarkeitssteigernden" Calciumwirkung in Zusammenhang steht. (Beim Kaninchen, bei dem ähnlich wie bei der Katze (FELDBERG 1957) eine depressorische Calciumwirkung im Vordergrund steht, fehlt eine morphinantagonistische Wirkung). Trotzdem ist es nicht wahrscheinlich, daß dieser Morphin-Calcium-Antagonismus auf die durch Calcium bewirkte gesteigerte Erregbarkeit zurückzuführen ist, d.h. symptomatischer Natur ist. Hierfür spricht, daß die Reizschwelle bei alleiniger Calciumapplikation nicht signifikant verändert wurde und sogar eine gewisse Tendenz zu Erhöhung zeigte. Bei der Kombination von Morphin mit Stimulantien, z.B. Amphetamin, kommt es zu keiner Abschwächung, sondern zu einer Steigerung der antinocizeptiven Wirkung.

Bei der Ratte schwächte Calcium nicht nur die antinozizeptive Morphinwirkung ab, sondern hob auch die Sedation und Katalepsie weitgehend auf. Auch die Atemdepression wurde weitgehend abgeschwächt.

E. ZUSAMMENFASSUNG

An Ratten und Kaninchen wurde die Interaktion zwischen Calcium und Morphin bei der Beeinflussung nozizeptiver Reaktionen untersucht.
An Ratten wurde an der Schwanzwurzel elektrisch gereizt und die dadurch ausgelöste Vokalisation geprüft; an Kaninchen wurde die durch elektrische Reizung der Zahnpulpa ausgelöste Leckreaktion getestet.
Calcium wurde intraventrikulär injiziert oder intravenös infundiert; Morphin wurde intraventrikulär oder intramuskulär injiziert.

An Ratten bewirkte intraventrikuläre Calciuminjektion 30 oder 60 Minuten nach intraventrikulärer Morphinapplikation eine signifikante Hemmung der Morphinwirkung im Vokalisationstest. An den Kaninchen konnte auch nach verschiedenartiger Variation der Versuchsanordnung und Applikationsweise kein Morphin-Calcium-Antagonismus nachgewiesen werden.
Die Ergebnisse werden diskutiert in Hinblick auf den möglichen Mechanismus der antagonistischen Wirkung von Calcium bei der Morphinanalgesie.

BELESLIN, D. and POLAK, R.L.: Depression by morphine and chloralose of acetylcholine release from the cat's brain
J. Physiol. 177, 411-419 (1965)

CARROLL, M.N. and LIM, R.K.S.: Observations on the neuropharmacology of morphine and morphine-like analgesia
Archs. int. Pharmacodyn 125, 383-403 (1960)

CUBE, B. von, TESCHEMACHER, Hj. HERZ, A. and HESS, R.: Permeation morphinartiger Substanzen an den Ort der antinociceptiven Wirkung bei intravenöser und intraventrikulärer Applikation in Abhängigkeit von ihrer Lipoidlöslichkeit
Naunyn-Schmiedebergs Arch. exp. Path. Pharmak. 265, 455-473 (1970)

FELDBERG, W. and SHERWOOD, S.L.: A permanent cannula for intraventricular injections in cats.
J. Physiol. 120, 3P - 4P (1953)

FELDBERG, W. and SHERWOOD, S.L. : Effects of calcium and potassium injected into the cerebral ven ricles of the cat
J. Physiol. 139, 408-416 (1957)

HERZ, A., ALBUS, K. METYS, J. SCHUBERT, P. TESCHEMACHER, Hj.: On the central sites for the antinociceptive Action of morphine and fentanyl
Neuropharmacol. 9, 539-551 (1970)

HOFFMEISTER, F. Tierexperimentelle Untersuchungen über den Schmerz und seine pharmakologische Beeinflussung
pp 1-116 Editio Cantor, Aulendorf i. Württemberg (1968)

KAKUNAGA, T. KANETO, H. and HANO, K.: Pharmacologic studies on analgesics - VII. Significance of the calcium ion in morphine analgesia
J. Pharm. exp. Ther. 153, 134-141 (1966)

PATON, W.D.M.: The action of morphine and related substances on contracti and on acetylcholine output of coaxially stimulated guinea-pig ileum
Brit. J. Pharmac. Chemother. 11, 119-127 (1957)

RANDIC, M. and PADJEN, A. : Effect of Calcium ions on the release of acetylcholine from the cerebral cortex
Ibid. 215, 990 (1967)

SCHAUMANN, W.: Inhibition by morphine of release of acetylcholine from the intestine of the guinea pig
Brit. J. Pharmacol. Chemother. 12, 115-119 (1937)

SHIKIMI T., KANETO, H. and HANO, K.: Changes of brain calcium content in normal and morphinized mice after the administration of morphine
Jap. J. Pharmacol. 17, 135 (1967)

SHIKIMI, T. KANETO, H. and HANO, K.: Effect of morphine on the liberation of acetylcholine from the mouse cerebral cortical slices in relation to the calcium concentration in the medium
Jap. J. Pharmacol. 17, 136 (1967)

SIMPSON, L.L.: The role of calcium in neurohumoral and neurohormonal extrusion processes
J. Pharm. Pharmac. 20, 889-910 (1968)

SOMJEN, G.G. and KATO, G.: Effects of magnesium and calcium on neurones in the central nervous system
Brain Res. 9, 161-164 (1968)

WINTERSTEIN, H.: The actions of substances introduced into the cerebrospinal fluid and the problem of intracranial chemoreceptors
Pharmacol. Rev. 13, 71-107 (1961)

LEBENSLAUF

Am 12. September 1944 wurde ich in Udestedt geboren. Die Volksschule besuchte ich in Augsburg. Im Humanistischen Gymnasium bei St. Stephan erhielt ich das Reifezeugnis. Nach einem Jahr Militärdienst konnte ich 1965 das Medizinstudium in München aufnehmen. Im Herbst 1968 heiratete ich. Das Staatsexamen legte ich im Sommer 1971 ab.